

BOLETIM DO SANATÓRIO SÃO LUCAS

INSTITUIÇÃO PARA O PROGRESSO DA CIRURGIA

Rua Pirapitingui, 114 — São Paulo, Brasil

VOL. XVII

DEZEMBRO DE 1955

N.º 6

Sumário:

	Pág.
<i>Caso de trombopenia familiar e tóxica</i> (Observações clínicas e terapêuticas, inclusive com a administração de Riboflavina) — Dr. ERNESTO SCHROEDER (continuação)	83
<i>O uso indevido dos antibióticos</i> — Dr. THARCILLO DE TOLEDO FILHO	90



Sanatório São Lucas

Boletim do Sanatório São Lucas

Suplemento de "ANAIIS PAULISTAS DE MEDICINA E CIRURGIA"

Editado sob a direção do
DR. ADHEMAR NOBRE

pelo
SANATÓRIO SÃO LUCAS
INSTITUIÇÃO PARA O PROGRESSO DA CIRURGIA

Diretor
DR. EURICO BRANCO RIBEIRO

+

Órgão oficial da Sociedade Médica São Lucas

Rua Pirapitingui, 114 — São Paulo, Brasil

DIRETORIA 1955-1956

Presidente :

DR. NELSON RODRIGUES NETO

Vice-Presidente :

DR. JACYR QUADROS

Primeiro Secretário :

DR. EURICO BRANCO RIBEIRO

Segundo Secretário :

DR. ADHEMAR NOBRE

Primeiro Tesoureiro :

DR. LUIZ BRANCO RIBEIRO

Segundo Tesoureiro :

DR. ROBERTO DE LUCCA

Bibliotecário :

DR. ENRICO RICCO

Conselho Consultivo :

DR. JOÃO NOEL VON SONNLEITHNER
DR. JOSÉ SALDANHA FARIA
DR. MOACYR BOSCARDIN
DR. PAULO GIOVANNI BRESSAN
DR. ADEMAR ALBANO RUSSI



BOLETIM DO SANATÓRIO SÃO LUCAS

INSTITUIÇÃO PARA O PROGRESSO DA CIRURGIA

VOL. XVII

DEZEMBRO DE 1955

N.º 6

Caso de Trombopenia familiar e tóxica

Observações clínicas e terapêuticas, inclusive
a administração de Riboflavina*

ERNESTO SCHROEDER

Em geral, a Cloromicetina deprime mais a série vermelha (no começo o doente teve anemia além da trombocitopenia). Possivelmente o "ponto fraco familiar" i.é., o *aparelho trombocítico* fosse sujeito à atuação tóxica mais duradouramente que a eritropoiese. Outro antibiótico com igual esqueleto químico fundamental, a *Tetraciclina* (*Bristaciclina*) provocou também redução trombocítica (dia 10).

A existência prévia da *mononucleose infecciosa* parece provável, mas não absolutamente certa. O título da hetero-aglutinação de 1 : 48 pode ser considerado como indicando normalidade. O título anterior de 1 : 896 com soro não absorvido pode ocorrer em outras doenças como na septicemia de *Escherichia coli*¹⁰. Formas mononucleares atípicas não são específicas para a mononucleose; são observadas por exemplo na hepatite infecciosa¹¹. Não foram feitas as provas de absorção com rim de cobaia nem com hemácias de boi para comprovar a significação específica daquela prova de Paul-Bunnell. A anemia e a ausência dos eosinófilos, observadas no começo, não falam em favor do diagnóstico mononucleose¹².

Na forma trombopênica da mononucleose, a plaquetopenia se acusa nas primeiras semanas e os trombocitos se tornam normais dentro de algumas semanas¹³. Isto fala contra o papel da mononucleose na provocação da trombopenia.

O *pleuriz exsudativo* surge após a aplicação de 45 grms de Estreptomicina, o que sugere bacilo-resistência do B K. A *Escherichia coli* possui certa resistência à Estreptomicina (segundo a

(*) Conclusão da conferência feita na Sociedade Médica São Lucas em sessão de 19-10-55.

prova antibiótica). Talvez a maleita progressa contribuiu à falta de defesa naquela momento crítico.

Consideramos o estado funcional do fígado: O impacto do pleuriz e da malária e da apendicite pioram: bile reaparece na urina. O tratamento mais intenso (soro glicosado com insulina) melhora: bilirrubina desaparece.

A natureza da hepatite não foi determinada. Um fígado prejudicado pela "inflamação da vesícula biliar" anterior, possivelmente, ofereceu ponto de fixação durante a septicemia.

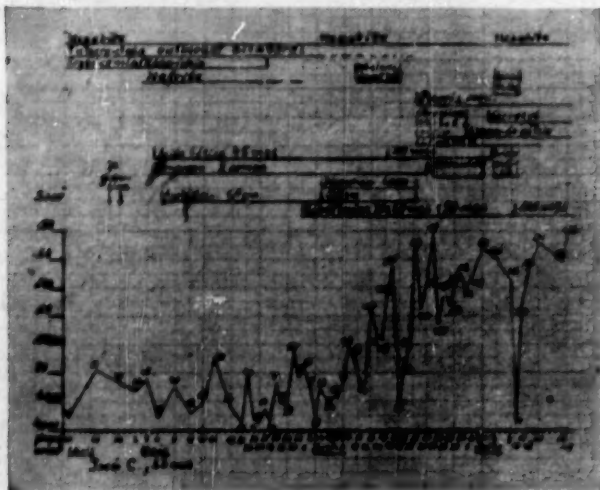


Fig. 5

O tratamento do caso foi dificultado pelas complicações da trombocitopenia. Na púrpura trombocitopênica, seja idiopática, seja tóxica, ACTH melhora na maioria dos casos. A tuberculose pulmonar coexistente proibiu o emprego do hormônio.

A esplenectomia se contraindicou na presença de septicemia, da tuberculose e da hepatite.

Tivemos que usar um tratamento puramente sintomático na forma de transfusões de sangue fresco, arriscando carga pesada para o fígado adoescido, que como o baço se tornou mais sensível imediatamente após transfusões de sangue. Suplementos vitamínicos dirigindo-se à medula óssea e ao fígado: Hicósiton, Iberin ferroso, Synkavit. Complexo B, ácido fólico, phenergan (na esperança de uma ação antialérgica).

As 16 transfusões, quantitativamente variando entre 200 a 500 cc de sangue fresco cada vez, não sempre aumentaram o número das plaquetas, mas sempre estancaram a hemorragia nasal. Três vezes observamos moderadas reações: tremores e dores. Estes sintomas de incompatibilidade foram evitados por provas cruzadas cuidadosamente executadas.

Duas transfusões de plaquetas (pela gentileza de Dr. Mellone) de 1 litro de sangue, suspensas em meio litro de plasma do doador, foram dadas. A primeira causou aumento das plaquetas, a segunda não acusou elevação após 24 horas (destruição mais rápida dos trombocitos?).

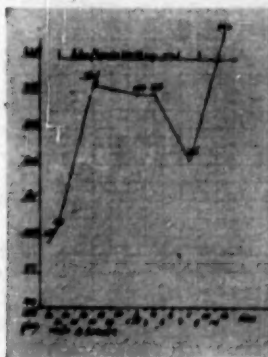


Fig. 6

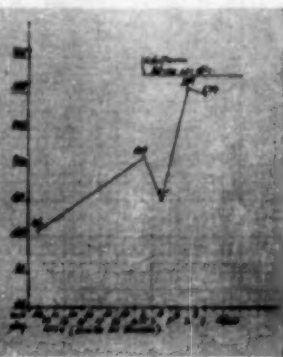


Fig. 7

Curvas de plaquetas da mãe e do irmão N.

Uma subida das plaquetas mais pronunciadas e sustada começou nos dias 9 a 12 de julho, interrompida pelas caídas devidas à maleita, ao pleuriz e a Bristaciclina; mas a recuperação de número cada vez foi rápida. O aumento coincide com a administração de *Riboflavina*, de *Penicilina* e de *Camoquin*. Estamos inclinados a atribuir o efeito favorável a *Vitamina B₂* que aplicamos tentativamente, porque a literatura indicou possível eficácia em certos estados aplásticos da medula: na anemia eritrocítica aplástica¹⁴ *Riboflavina* na forma do coenzyma (fazendo parte do flavoproteína) alivia a inibição de certas atividades enzimáticas celulares ocasionada por certas drogas tóxicas como *acriflavina*, *atebrina*¹⁵. Em ratos se evidencia outra influência hematopoiética dessa vitamina: deficiência causa hipoplasia da mielopoiese¹⁶.

Aumentamos a dose de *Vitamina B₂* sucessivamente até 120 mgs por dia. A relativa altura do nível, a rápida recuperação após as quedas dos dias 18 de junho e 10 de julho pareciam falar em favor de nossa suposição.

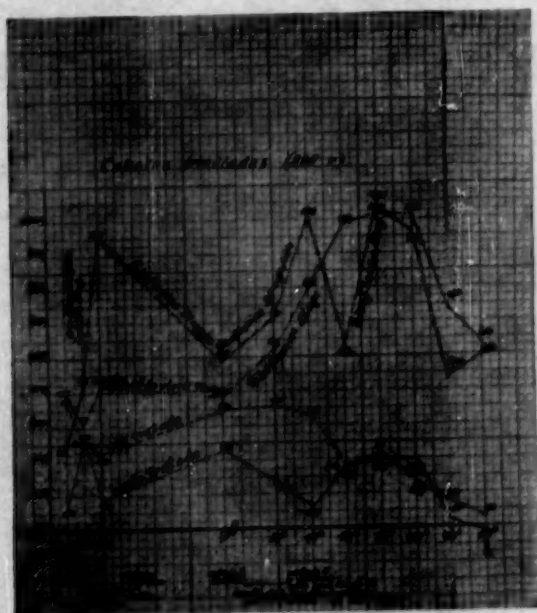


Fig. 8

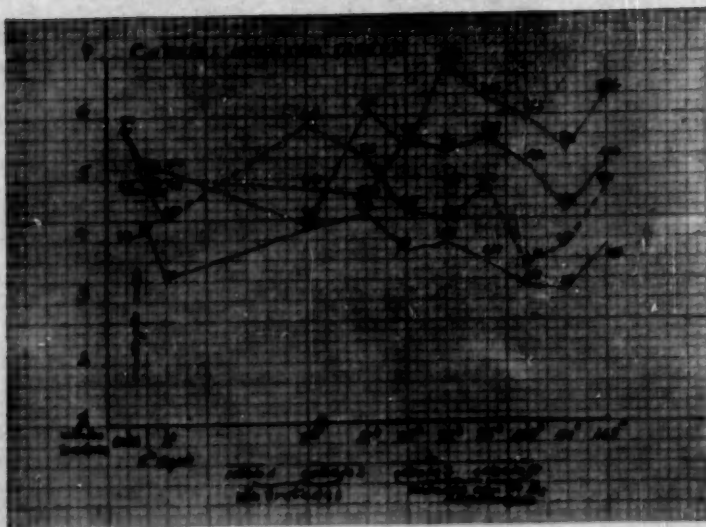


Fig. 9

Demos a mesma medicação a dois parentes trombopênicos do doente; as tabelas da mãe e do irmão N. aparentemente sustentam a hipótese. O aumento dos trombocitos parece ser mais do que uma variação espontânea. É bem conhecida a tendência a melhora espontânea da púrpura trombocitopênica o que torna difícil a avaliação correta da eficácia de uma medicação. *Oscilações das plaquetas* ocorrem sem influência medicamentosa; a tia E apresentou os seguintes valores de plaquetas: 8.8.55: 92 000; 11.8.55: 141 000; 22.8.55: 290 000.

Para acumular apoio à teoria do efeito trombocitogênico da Riboflavina, irradiamos 4 cobaias com a dose de 200 r (50 cm distância, filtro de Cu e de Al. tempo: 5 minutos)¹⁶. Não tínhamos a possibilidade de administrar esta dose por meio de dois aparelhos trabalhando simultaneamente de duas diferentes direções.

Dois desses animais foram tratados com aproximadamente 50 mgs de Riboflavina nos alimentos. Imediatamente após a irradiação foi dada uma injeção de 2 mgs de vitamina B₂. Observação durante 5 dias mostra comportamento das plaquetas nas cobaias tratadas. Desenvolve-se uma trombocitose em quanto que os controles não aumentam os trombocitos.

As hemácias que nos animais não tratados caem, sobem nas cobaias vitaminizadas. (vide curvas).

Estas observações terapêuticas, ainda que fossem raras, convidam a atenção dos clínicos para que colham experiência em mais amplo material e com facilidades técnicas mais adequadas. Cresce a importância da energia nuclear, e o interesse na defesa contra efeitos de radiações daria bom acolhimento a um novo tratamento das consequências da depressão medular.

No começo do tratamento aplicamos 2 doses de gama-globulina¹⁷, considerando um papel causativo da mononucleose possível. Não alcançamos sucesso.

O doente observou um regime rico em proteínas, pobre em sal e gordura. O pleuriz, nos últimos dias foi tratado com Sterogyl e gluconato de cálcio. Após melhora do fígado em casa foi empregado Isotibin. Depois de encontrarmos na cultura bacteriológica da medula óssea *Escherichia coli*, começamos outra série de Terramicina.

RESUMO

Apresentamos um caso de púrpura trombocitopênica que sofreu de epistaxes repetidas. Consideramos a trombocitopenia como idiopática e de caracter familiar porque 4 parentes do paciente acusaram níveis baixos de plaquetas; três dessas pessoas tinham episódios hemorrágicos no histórico. O doente já sofreu de epistaxes antes da doença atual. No momento da internação o paciente estava sofrendo de complicações: tuberculose pulmonar bilateral, hepatite, septicemia por *Escherichia coli* e durante a observação no hospital adquiriu uma nefrite, malária terça benigna de transfusão, pleuriz exsudativo (*Escherichia coli* e bacilus tuberculosus) e uma apendicite aguda. É possível, segundo dados

coihidos fora do hospital, que a doença fosse iniciada por uma mononucleose infecciosa.

A maleita e o pleuriz exsudativo pareciam baixar o nível das plaquetas. Cloromicetina administrada fora do hospital, foi considerada responsável pela severidade e duração prolongada da trombopenia. Outro fator tóxico capaz de reduzir o número das plaquetas nesse doente predisposto, foi Bristaciclina.

Tratamento de ACTH se proibiu por razão da complicação tuberculosa. 16 transfusões de sangue fresco e duas de plaquetas estancaram as epistaxes, sem, porém, duradouramente aumentar os trombocitos. Nível de plaquetas mais alto e mais sustado coincidiu com a administração de riboflavina. Esta vitamina parecia aumentar o número dos trombocitos em dois parentes trombopénicos.

Riboflavina, em duas cobaias irradiadas, provocou uma trombocitose e preveniu a anemização dos animais durante o período de observação.

Convidamos colheita de mais material clínico e experimental no interesse de profilaxia e tratamento eficaz dos prejuizos medulares por tóxicos e energia radiante.

SUMMARY

We present the case of a man of 23 years of age who suffered from thrombocytopenic purpura. He experienced repeated epistaxes. We consider this thrombocytopenia as idiopathic and as familiar since 4 relatives of the patient had low platelet levels; the history of three of these persons was characterized by hemorrhagic episodes. The patient had epistaxes already before the actual disease. At the moment of entering hospital he manifested the following complications: bilateral pulmonary tuberculosis, hepatitis, septicemia (*Escherichia coli*); during his stay in hospital he acquired a nephritis, transfusion malaria (tertian), exsudative pleurisy (*Escherichia coli* and *Mycobacterium tuberculosis*) and an acute appendicitis. It appears possible, according to data collected previous to his hospitalisation, that the disease was initiated by an infectious mononucleosis.

The malaria and the pleurisy seemed to reduce the platelet level. Chloromycetin medication outside the hospital was thought responsible for the severity and perseverance of the thrombocytopenia. Another factor capable to reduce the number of thrombocytes in this predisposed patient, was Tetracycline.

Use of ACTH was contraindicated by the coexisting tuberculosis. 16 transfusions of fresh blood and 2 platelet infusions stopped the nasal bleedings without, however, increasing the platelets for a longer time. More perduring and higher thrombocyte levels coincided with the administration of Riboflavin. This vitamin seemed also to increase platelet numbers in 2 thrombocytopenic relatives.

Riboflavin, in two guinea-pigs treated with 200 r X-radiation, provoked a thrombocytosis and prevented the anemisation of the animals, during the period of observation.

We invite the accumulation of more clinical and experimental data in the interest of an efficient prophylaxis and treatment of medullary damage caused by toxic substances and radiant energy.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird ueber den Fall eines 23-jahrigen Mannes mit thrombozytopenischer Purpura berichtet, der wiederholt Nasenblutungen hatte. Wir sehen ihn als idiopathisch und familiar an, weil 4 Blutsverwandte niedere Blutplattchenzahlen hatten; drei dieser Personen berichteten Blutungs-episoden in ihrer Vorgeschichte. Der Kranke litt schon vor der gegenwaertigen Krankheit an Nasenbluten. Bei Krankenhausaufnahme wies Patient die folgenden Kom-

pplikationen auf: doppelseitige Lungentuberkulose, Hepatitis, Sepsis durch Escherichia Coli, und waehrend des Hospitalaufenthaltes erwarb e cine Nephritis, Transfusionsmalaria (Tertiana), exsudative Pleuritis (Escherichia Coli und Mycobacterium tuberculosis) und eine akute Blinddarmentzuendung. Es erscheint moeglich, entspricht fruher ausrhalb des Hospitals erhobenen Daten, dass zu Beginn der Erkrankung cine infektiöse Mononukleose bestand.

Die Malaria und die exsudative Brustfellentzuendung schienen die Zahl der Blutplaettchen zu senken. Chloromycetin wurde als verantwortlich angesehen fuer die Schwere und lange Dauer des Blutplaettchenmangels. Ein anderer toxischer Faktor, der instande war, die Plaettchenzahl bei diesem praedisponierten Kranken zu vermindern, war Tetracyclin.

Die Anwendung von ACTH war kontraindiziert wegen der tuberkuloosen Komplikation. 16 Uebertragungen frischen Blutes und zwei Blutplaettchen-transfusionen brachten die Nasenblutungen zum Stehen, ohne jedoch fuer die Dauer die Thrombozytenzahlen zu erhoehen. Nachhaltiger gesteigertes Plaettchenniveau folgte der Verabreichung von Riboflavin. Dieses Vitamin schien auch bei 2 thrombozytopenischen Verwandten plaettchensteigernd zu wirken.

Riboflavin rief in zwei mit 200 r Roentgenstrahlen behandelten Meer-schweinchen eine Thrombozytose hervor und verhuenderte die Anaemisierung der Tiere waerend der Beobachtungszeit.

Wir fordern auf, mehr klinisches und experimentelles Material zu sammeln im Interesse einer wirksamen Vorbeugung und Behandlung von Knochenmark-schaedigungen durch toxische Substanzen und strahlende Energie.

BIBLIOGRAFIA

- 1) SOULIER: *Le Sang*, 1954, N.º 4, pág. 371.
- 2) QUICK: *The hemorrhagic diseases and the physiology of hemostasis*. Thomas, Springfield. 1942, pág. 340.
- 3) WINTROBE: "Journal American Medical Association", 109, pág. 1170, 1937.
- 4) WITTS: *Guy's Hospital Rep.* 82:465, 1932.
- 5) ROBERTS and SMITH: "American Journal Diseases Children", 79:820, 1950.
- 6) F. M. NEWMARK: "Journal American Medical Association", 158, pág. 646, 1955.
- 7) WRIGHT et al.: *Archive Internal Medicine*, October 1954, pág. 654.
- 8) ERLEV *Blood* 8, pág. 170, 1933.
- 9) *Schweizer Medizinische Wochenschrift* 79, pág. 1187, 1949.
- 10) *Annals Internal Medicine* 16, pág. 472., 1942.
- 11) LEIBOWITZ: *Infectious mononucleosis*, Grune & Stratton, New York, 1953, pág. 70.
- 12) WINTROBE: *Clinical Hematology*, pág. 981, 984.
- 13) OGILVIE and PARRY: "British Medical Journal", 1952, 2: 977.
- 14) FOY and KONDI: *A case of red cell aplastic anemia successfully treated with Riboflavin*. "British East Africa Journal Pathology and Bacteriology", 65:559, 1953.
- 15) SEVAY and GATS: "Journal Bacteriology" (Baltimore) 1948, vol. 56 pág. 723.
- 16) ENDCOOTT et al.: *Blood* 11, N.º 2, pág. 164.
- 17) BOWER, AFFERT and WEST: "Journal of Pediatrics", July 1949, citados JAMA, 153:77.
- 18) HENSHAW: *Experimental Roentgeninjury*. "Journal National Cancer Institute", 1943.

O uso indevido dos antibióticos (*)

Dr. THARCILLO TOLEDO FILHO

Seria mais fácil falar sobre o uso correto destas substâncias tão úteis à moderna terapêutica, do que sobre os abusos.

O mau vêzo do abuso, tanto oficial como popular, de novas descobertas não é novidade e em Medicina é fenómeno periódico. Cada época tem um fármaco, ou grupo deles, cujo consumo vai aumentando progressivamente, até um máximo, para depois ir decrescendo, até cair nas indicações úteis ou ser relegado ao esquecimento. É interessante ressaltar que cada surto desta "moda medicamentosa" tem um padrinho, isto é, um pesquisador idóneo cuja palavra difunde a descoberta. Para citar alguns exemplos, lembremos da era dos lactobacilos, cujas virtudes maravilhosas eram propagadas por Metchnikoff, não havendo então, quem não usasse e abusasse das coalhadas, como "elixir da longa vida".

Logo após a guerra de 1914, não havia cliente que não desejasse tomar um anti-luético. Entrava no consultório com a idéia preconcebida de pedir uma série de arseno-benzóis, de mercuriais ou de compostos de bismuto. Mesmo quando as reações para sífilis eram negativas, mesmo quando não havia suspeita clínica, achava o paciente que era bom "purificar o sangue", do que, não se sabe, mas mesmo assim tal purificação era pedida.

Entre nós, houve época, em que médicos difundiam a seguinte frase: "sigamos o índio", referindo-se ao consumo de guaraná, como fonte de vigor. Podia-se observar diariamente nos lares o uso de guaraná em bastões, que eram limados no momento do consumo, preparando-se uma bebida com o pó. Quando se percebeu que o índio da floresta não tinha as qualidades do índio da literatura, o costume caiu da moda.

Wasicky relata que os digitálicos, que tantas vidas prolongam hoje, foram usados também, de maneira abusiva. No início da 3.^a década deste século, muitos cirurgiões usavam estes compostos sistematicamente, em todos os doentes, no pré-operatório, a fim de, diziam eles, "fortalecer o coração". Posteriormente viram que esta conduta, além de desnecessária, muitas vezes, era prejudicial ao paciente.

(*) Conferência pronunciada na Sociedade Médica São Lucas em 25-4-1955, e na Sociedade dos Médicos da Beneficência Portuguesa em 30-7-1955.

Os antibióticos não fugiram a esta regra e assistimos atualmente à sua utilização irrazoável também.

A importância do aparecimento destes medicamentos na luta contra as doenças, é bem encarecida na "Revista da Associação Médica Brasileira", de Setembro de 1954, onde à página 320 pode-se ler: "Na realidade, somente quem teve a oportunidade de tratar enfermos, portadores de moléstias infecciosas, antes do advento das sulfas e dos antibióticos, pode ajuizar, com exatidão, o alcance terapêutico que representaram esses produtos e assim justificar a expressão, proferida por Fleming, num arroubo de entusiasmo: — Que nunca a palavra *milagre* foi tão bem empregada em Medicina, como, quando se refere às curas realizadas pela Penicilina".

Surge então a pergunta: Por que estes medicamentos que revolucionaram a arte de curar, não são usados somente quando oportunos? Acredito que, entre os múltiplos fatores, os principais são os seguintes:

1.º) Facilidade de aquisição do medicamento, por indicação fêiga, uma vez que, praticamente, não há legislação que submeta a venda à receita médica, como é feito com entorpecentes por exemplo.

Já presenciei, numa Farmácia, ao pedido de uma injeção de Penicilina, porque o cidadão estava com dor de cabeça; em outro caso, porque sentia fraqueza e assim por diante, por outros motivos absurdos. O extraordinário, nos casos citados, é que as injeções sempre foram aplicadas.

Cada um dos prezados colegas, tenho certeza, já terá surpreendido muitas ocorrências desta natureza.

2.º) Preço cada vez mais baixo destes remédios, pela industrialização e conseqüente produção em larga escala.

3.º) Mito da inocuidade dos antibióticos, pela ignorância de manifestações tóxicas, muitas vezes graves, inclusive mortais.

4.ª) Aplicação, sem pleno conhecimento da farmacologia, do preparado, principalmente quanto às suas ações secundárias.

5.ª) Excesso de confiança nos mesmos, criando perspectivas falsas em face da moléstia e induzindo à omissão de outras medidas terapêuticas de valor.

6.º) Uso em dose inadequada.

7.º) Uso tópico em larga escala, principalmente, nos casos em que existem outros compostos químicos que atuem localmente com a mesma ciência. Está incluída neste caso, a profilaxia ocular do recém-nascido feita com colírio de Penicilina, em uso em muitas Maternidades, quando o Colírio de nitrato de prata já provou sua eficiência.

8.º) Uso profilático indiscriminado, principalmente em cirurgia. Altemeier e colaboradores no número de 22 de janeiro deste ano do "The Journal of the American Medical Association", afirmam

que, na prática cirúrgica, a administração profilática de agentes antibióticos, demonstrou valor, nos seguintes casos:

- Cirurgia em tratos ou áreas contaminadas, tais como o gastrointestinal, respiratório e o gênito-urinário.
- Feridas traumáticas contaminadas.
- Pacientes com sondas ou catéteres de demora.
- Cirurgia em pessoas portadoras de moléstias do trato urinário.
- Cirurgia de emergência na presença de infecções associadas e não diretamente ligadas à área cirúrgica, como amidalite aguda (em paciente apendicetomizado por exemplo).
- Traumatismos ou operações na boca ou no faringe.
- Moléstias valvulares pre-existent no coração.

Nas condições apontadas, os agentes antibióticos devem ser escolhidos de acordo com a flora bacteriana e administrados sistematicamente e precocemente.

O uso rotineiro de antibióticos, após operações *assépticas*, não é indicado, exceto, possivelmente, nas operações do sistema nervoso central e do tórax.

No preparo pre-operatório do intestino, a sulfassuxidina, a estreptomomicina e a neomicina, por via oral, provaram ser os agentes mais úteis.

No pós-operatório, é preciso firmar diagnóstico exato, antes de prescrever-se um antibiótico. A febre frequentemente aparece neste período, por condições outras que não infecções, necessitando para sua resolução, medicação diferente de antibiótico.

Em consequência do uso em larga escala, notamos, atualmente, uma alteração da sensibilidade bacteriana aos antibióticos. As pequenas doses de penicilina, úteis no início de seu uso, tiveram que ser aumentadas bastante, a fim de ser obtido o mesmo efeito. Para exemplificar, basta lembrar que muitas infecções a *coccus*, foram curadas com menos de 100.000 U.O.

O mecanismo, pelo qual se manifestam as raças resistentes, ainda não tem explicação bem clara. Romansky cita duas teorias a este respeito. Segundo uma, as raças resistentes manifestam-se porque na população bacteriana existiam alguns microorganismos que originalmente eram resistentes aos antibióticos e proliferaram até constituir maioria, pelo fato de os restantes microorganismos terem sido exterminados pelo antibiótico. Segundo a outra teoria, alguns microorganismos, em presença de um antibiótico, desenvolvem fenômenos de mutação, adquirindo resistência e proliferam então. Além disso, foi lembrada a possibilidade de ambos os mecanismos atuarem juntos.

Quase todos os autores que estudaram este problema, notaram que as pessoas que trabalham em hospitais, como médicos, enfer-

meiros etc., tendem a apresentar mais raças penicilino-resistentes, principalmente de estafilococos, do que as pessoas que vivem afastadas do ambiente hospitalar.

Fato digno de nota é que o aparecimento de novos antibióticos e com o aumento de seu uso, nota-se que há uma diminuição no número de raças resistentes aos antibióticos mais antigos.

Passemos agora a analisar as intolerâncias, que variam em intensidade indo desde as benignas, até as fatais.

Vejamos inicialmente as **reações tóxicas**. Os antibióticos podem provocar aumento da secreção gástrica, diminuição do número de contrações cardíacas, atraso na marcha de epitelização das feridas, alterações do nervo auditivo (estreptomina), hemopenias (cloromicetina e estreptomina), leucocitose e neutrofilia (Penicilina).

Com referência às **reações alérgicas**, vamos destacar as seguintes:

Cutâneas: Eritemas mobiliforme ou escarlatiniforme, reações vesiculosas, eritema nodoso, dermatite, urticária, prurido, dermatografismo, lesões complexas e polimorfas, etc.

Articulares: Artralgias, sinovites, etc.

Oculares: Conjuntivites, blefarites, etc.

Renais: Albuminúria, cilindrúria, hematúria, etc.

Drug Fever (Febre medicamentosa) — Consistindo em um síndrome febril, apesar da melhora clínica. É confirmado pela regressão do quadro ao ser suspenso o antibiótico.

Nervosas: Psicoses, depressões, etc.

Reações anafilatóides.

Após esta citação geral, estudemos estes fenômenos nos antibióticos mais empregados.

Penicilina. — Soluções excessivamente concentradas, como as de 5.000 a 10.000 U.O. por cm^3 , em contacto com o tecido cerebral, podem produzir convulsões locais ou generalizadas. Se administrarmos por via venosa, 20 a 30 milhões de U.O. em menos de 5 minutos, veremos que esta quantidade pode causar convulsões e morte. É digno de nota que a concentração no sangue, após esta dose, aproxima-se de 5.000 U.O. por cm^3 .

Já foram observadas também, reações anafilatóides com a penicilina, ocorrendo alguns segundos ou algumas horas após a administração. São caracterizadas por urticária, edema angio-neurótico, dispneia intensa, cianose, choque e perda dos sentidos. A morte pode ocorrer alguns minutos ou várias horas, após o início dos sintomas. Ocorrem com todas as formas de penicilina e em todas as vias de administração.

O primeiro caso fatal de anafilaxia por, este antibiótico, foi relatado por Wilensky em 1946.

Etter, R. L. e Merryman, citados no J.A.M.A. de 27 de Novembro de 1954, publicam um caso dramático em que a morte ocorreu cerca de 15 minutos após a injeção de 300.000 unidades de penicilina-procaína, em um homem com boa saúde, mas resfriado.

Estreptomicina e Dihidroestreptomicina. — Tanto a estreptomicina como a dihidroestreptomicina apresentam, como principal dificuldade no seu emprego, a ototoxicidade. Frequentemente a estreptomicina afeta o ramo vestibular do nervo auditivo, particularmente em doses de 2 a 3 gramas ao dia, durante mais de 3 semanas. Existem, porém, pessoas que, com doses menores e em período mais curto, sofrem esta ação.

A dihidroestreptomicina é mais tóxica ao ramo auditivo do mesmo nervo, principalmente nas grandes doses.

O dano vestibular pode ser permanente, passando a deambulação a ser guiada pela vista.

O dano auditivo, pode ser também irreversível.

Para diminuir a incidência destas lesões devem ser dadas as duas formas (estreptomicina e dihidroestreptomicina) associadas, em doses menores de cada, ou alternar-se mensalmente o seu uso.

Chamo a atenção para a administração destes fármacos a crianças. O adulto geralmente percebe as primeiras manifestações de ototoxicidade e transmite-as ao médico, o mesmo não acontecendo com as crianças. Será que, certas crianças que chegam à idade de andar e têm dificuldade, não devem este fato à lesão do ramo vestibular por doses exageradas de estreptomicina que tomaram? Será que muitos casos de surdez, rotulados como congênitos, não seriam a superdosagens de dihidroestreptomicina?

A nefrotoxicidade atribuída a ambas as formas, geralmente só ocorrem com doses muito acima da terapêutica. Em pessoas com nefropatias, entretanto, deve-se usar o medicamento com muita cautela.

Os dois antibióticos podem ocasionar reações alérgicas. Frequentemente produzem reações cutâneas benignas, do tipo máculo-papuloso, que aparecem mais pelo manuseio e aplicação tópica. Estas reações são comuns em médicos e enfermeiros pela aplicação, em seus doentes, com as mãos sem luvas, de preparações para uso tópico.

Tetraciclínas. — Deste grupo, são usadas em nosso meio:

Clorotetraciclina (conhecida principalmente pelo nome comercial de aureomicina)

Oxitetraciclina (no comércio Terramicina)

TETRACICLINA. — Os efeitos colaterais indesejáveis mais comuns são: náusea, vômito e diarreia.

Manhein descreveu um síndrome anorretal, conseqüente ao uso das tetraciclínas, caracterizado por prurido anal, fissuras múltiplas,

proctite ulcerativa, abscessos fistulosos, úlceras retais e colite ulcerativa. A incidência dessas manifestações anorretais parece ser mais baixa com a tetraciclina, vindo a seguir a clortetraciclina e a oxitetraclina, nesta ordem.

Tem-se notado hepatotoxicidade com a clortetraciclina principalmente. Devem ser usadas tôdas as tetraciclinas com muita cautela em pacientes portadores de lesão hepática ou renal.

As reações cutâneas geralmente são benignas e um tanto raras, podendo aparecer erupção ou urticária que geralmente regredem com a suspensão do tratamento.

Cloranfenicol. — Muitos dos efeitos indesejáveis das tetraciclinas são observados com este antibiótico, mas, em menor proporção. O motivo de maior precaução no seu emprêgo é a possibilidade de depressão sobre a médula óssea, produzindo granulocitopenia ou anemia aplástica.

Sendo o preparado de eleição na febre tifóide e em casos de microorganismos resistentes a outros antibióticos, pode ser usado, porém sob vigilância cuidadosa do médico. E' indispensável fazer-se hemograma periodicamente.

Alguns autores são mais pessimistas com este antibiótico e somente o receitam em casos especialíssimos, pelo fato de já existirem muitos casos letais descritos.

Outra conseqüência do uso e do abuso dos antibióticos, temos nos transtornos subseqüentes às alterações da flora bacteriana normal. E' bem conhecida a existência de uma flora bacteriana normal nas cavidades naturais: oro-faringe, aparelho gastro-intestinal, aparelho respiratório e gênito-urinário. Esta flora não tem caráter parasitário, trata-se de uma verdadeira simbiose, da qual se beneficiam o hospedeiro e as bactérias.

Os antibióticos podem afetar esta simbiose acarretando o que se denominou *disbacteriosis*.

Um aspecto particular da *disbacteriosis* é a ocorrência de hipovitaminose pela supressão da flora intestinal sintetizante de vitaminas.

No decurso do tratamento de uma determinada moléstia por antibióticos, pode surgir uma infecção superposta (superinfecção) pela exaltação de raças resistentes ao medicamento ou por atenuação, ou mesmo supressão da flora defensiva.

Farlie e Kendall, no J. A. M. A. de 12 de Setembro de 1953, relatam cinco casos fatais de infecção superposta; referindo-se a enterite, em todos os casos, ocasionada pelo estafilococo, após o uso de penicilina e estreptomina.

Brown e colaboradores relatam 5 casos fatais de moniliase após uso de várias associações de antibióticos.

Cheymol in "Arzneimittel Forschung" de Janeiro de 1955, relata que, em pesquisas sistemáticas em pessoas normais, encontrou Can-

dida albicans na boca de 42% das pessoas estudadas. Esta cifra demonstra o perigo da proliferação deste fungo.

Outra forma de usar indevidamente antibióticos, é associar dois antagonônicos. O quadro seguinte de Muñiz Cano, mostra as principais associações sinérgicas e antagonônicas.

SINÉRGICOS	ANTAGONÍCOS
Penicilina — Estreptomicina	Penicilina — Cloranfenicol
Penicilina — Bacitracina	Penicilina — Clortetraciclina
Clortetraciclina — Cloranfenicol (Aureomicina)	Penicilina Oxitetraclina
Oxitetraclina — Cloranfenicol (Terramicina)	Estreptomicina — Cloranfenicol
Eritromicina — Cloranfenicol	

Concluindo, para colocar a antibioticoterapia no seu devido valor e para obtermos destes agentes terapêuticos o máximo de eficiência, deveremos evitar os usos indevidos assinalados, sendo que, em nossa opinião, a medida de maior alcance, é a colocação da venda de antibióticos exclusivamente sob receita médica.

TRABALHOS CONSULTADOS

- CANO, R. Muñiz — *Uso y Abuso de los antibióticos* — "Boletim del Colegio Medico de Holguin" — Julio a Outubro de 1954.
- CHEYMOL, Jean — *Accidents liés à la médication antibiotique* — "Arzneimittel Forschung".
- ROMANSKY, M. J. — *Princípios e fatores que influenciam a terapêutica com os antibióticos* — Março de 1955.
- Editoriais — "Revista da Associação Médica Brasileira" — Vol 1.º, N.º 3 — Setembro de 1954.
- WELCH, Henry — *Principles and Practice of Antibiotic Therapy* — "Medical Encyclopedia, Inc." — 1954.
- Antibiotics Annual — *Medical Encyclopedia, Inc.* — 1953 — 1954.
- FARLEY, C. W. KENDAL e cols. — *Fatal Staphylococcus enteritis following Penicillin and Streptomycin Therapy* — "J.A.M.A." — 12 de Setembro de 1953.
- ETTER, R. L. & MERRYMAN, G. — *Anaphylactic Shock and Death Due to Penicillin Report of case.* — "Ann. Allergy", 12: 453-454 (July Aug 1954) Minneapolis — Apud "J.A.M.A." de 27 Nov. 1954.
- ALTEMEIER e cols. — *Critical Revaluation of Antibiotic Therapy in Surgery.* — "J.A.M.M." 22 Jan. 1955.
- DOWLING H. F. e cols. — *Clinical Significance of Antibiotic Resistent Bacteria.* — "J.A.M.A." 22 Jan. 1955.
- HERREL, W. E. e cols. — *Erythromycin for infections Due to Micrococcus pyogenes.* — "J.A.M.A." 22 Agosto 1953.
- GENKINS, Gabriel — *Bacitracin Nephropathy* — "J.A.M.A." 3 Julho 1954.
- BROW & Cols. — "J.A.M.A." 152, 206 — 1953.
- PRATT R. & DUFRENOY J. — *Antibiotics* — J. B. Lippincott Co.